

# Rechercher les coqueluches atypiques est utile en France comme ailleurs

*J. Raymond (Paris) et D. Gendrel (Paris)*



# La coqueluche a longtemps été considérée comme une maladie uniquement infantile

## Maladie grave de l'ENFANT

- **Années 1920-1930 aux USA : la coqueluche est reconnue comme la première cause de décès entre 3 et 10 ans**
- **Les formes graves du nourrisson ont toujours été et restent d'actualité**
- Peu de choses sur l'adolescent et l'adulte qui, avant les vaccins, s'immunisaient de façon répétée avec la forte circulation du pathogène
- Définitions
  - OMS: 21 jours ou plus de toux avec paroxysmes
  - CDC : 14 jours de toux avec paroxysmes ou reprise

# Une présentation habituelle de la coqueluche en France

- Fille de 3 semaines, 4250 g , tousse un peu
- Apnée brutale au cours d'un vomissement
- PCR coq positive
  
- La mère ne tousse pas, PCR coq négative
- **Le père, 32 ans, urgentiste, tousse un peu**  
**PCR coq positive**

La plupart des coqueluches de l'adulte sont diagnostiquées dans l'entourage d'un nourrisson infecté

# COQUELUCHE ET TOUX CHRONIQUE DE L'ADULTE



Gilberg S , *France, JID 2002*

Réseau médecins généralistes, région parisienne

217 patients adultes : Toux chronique avec radio normale

1 culture positive, 36 PCR positives 40 sérologies positives

70/217 coqueluches : 32 %



Danemark, *CID 1999;29:1239*

201 patients adultes : Toux chronique avec radio normale

4 cultures positives , 11 PCR positives (incluant les 4)

33 sérologies positives (incluant 10 PCR+)

34/201 coqueluches : 17%

# La coqueluche est trouvée chez 10 à 35% des adultes avec une toux prolongée de plus de 15 jours

Mais cette toux est rarement typique de coqueluche

| Reference                                 | Clinical data            | Whooping                                  |     |
|---|--------------------------|---|-----|
| <b>Duration of coughing</b>               |                          |   |     |
| Postels-Multani et al, 1995 <sup>17</sup> | 80% of patients >21 days | Trollfors and Rabo, 1981 <sup>19</sup>    | 82% |
| de Serres et al, 2000 <sup>18</sup>       | 97% of patients >21 days | Postels-Multani et al, 1995 <sup>17</sup> | 8%  |
| Gilberg et al, 2002 <sup>18</sup>         | 79% of patients >21 days | Schmidt-Grohé et al, 1995 <sup>23</sup>   | 38% |
| Trollfors and Rabo, 1981 <sup>19</sup>    | Mean duration 36 days    | de Serres et al, 2000 <sup>18</sup>       | 69% |
| Birbebaek et al, 1999 <sup>20</sup>       | Mean duration 43 days    | Strebel et al, 2001 <sup>22</sup>         | 16% |
| Senzilet et al, 2001 <sup>21</sup>        | Mean duration 48 days    | Gilberg et al, 2002 <sup>18</sup>         | 16% |
| Strebel et al, 2001 <sup>22</sup>         | Mean duration 36 days    | <b>Vomiting</b>                           |     |
| Gilberg et al, 2002 <sup>18</sup>         | Mean duration 54 days    | Trollfors and Rabo, 1981 <sup>19</sup>    | 50% |
| <b>Type of coughing</b>                   |                          | Postels-Multani et al, 1995 <sup>17</sup> | 53% |
| Postels-Multani et al, 1995 <sup>17</sup> | 89% paroxysms            | Schmidt-Grohé et al, 1995 <sup>23</sup>   | 17% |
| Schmidt-Grohé et al, 1995 <sup>23</sup>   | 70% paroxysms            | de Serres et al, 2000 <sup>18</sup>       | 65% |
| de Serres et al, 2000 <sup>18</sup>       | 99% paroxysms            | Senzilet et al, 2001 <sup>21</sup>        | 49% |
| Strebel et al, 2001 <sup>22</sup>         | 89% paroxysms            | Strebel et al, 2001 <sup>22</sup>         | 35% |
| Gilberg et al, 2002 <sup>18</sup>         | 93% paroxysms            | Gilberg et al, 2002 <sup>18</sup>         | 25% |
| Postels-Multani et al, 1995 <sup>17</sup> | 79% night cough          |   |     |
| Senzilet et al, 2001 <sup>21</sup>        | 65% night cough          |   |     |
| Gilberg et al, 2002 <sup>18</sup>         | 87% night cough          |   |     |

Et ceux qui ne toussent pas ?

15 à 50% des porteurs identifiés par PCR (adultes ou enfants) autour d'un cas-index ne toussent pas

# Transmission of *Bordetella pertussis* to Young Infants

PIDJ 2007

Aaron M. Wendelboe, PhD,\* Elisabeth Njamkepo, PhD,† Antoine Bourillon, MD,‡ D. Daniel Floret, MD,§  
 Joel Gaudelus, MD,|| Michael Gerber, MD,¶ Emmanuel Grimprel, MD, PhD,# David Greenberg, MD,\*\*  
 Scott Halperin, MD,†† Johannes Liese, MD, MSc,‡‡ Flor Muñoz-Rivas, MD,§§ Remy Teyssou, MD,|||  
 Nicole Guiso, PhD,† and Annelies Van Rie, MD, PhD,\* for the Infant Pertussis Study

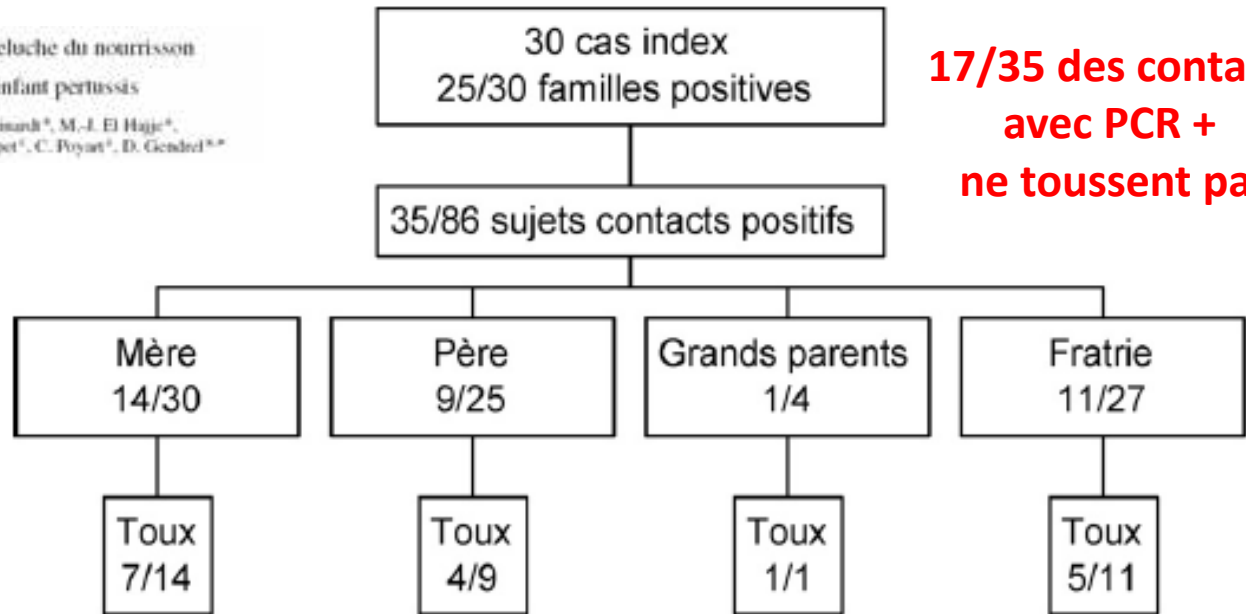
Etude multicentrique (France, Allemagne, USA, Canada)  
**Parmi les patients avec Serol ou PCR +  
 dans l'entourage du cas index**  
**ASYMPTOMATIQUES**  
**Enfants : 8,5%, Adultes 15,8%**



Source: Source of transmission for asymptomatic contacts

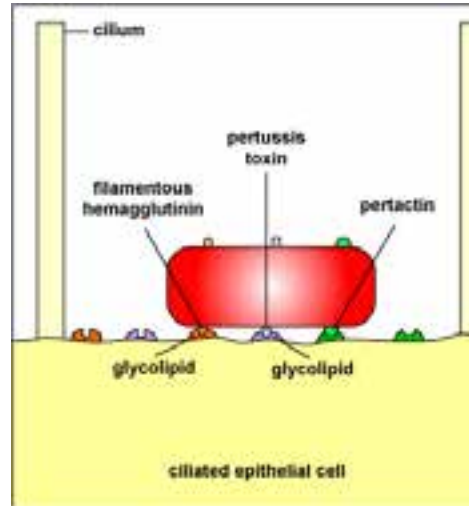
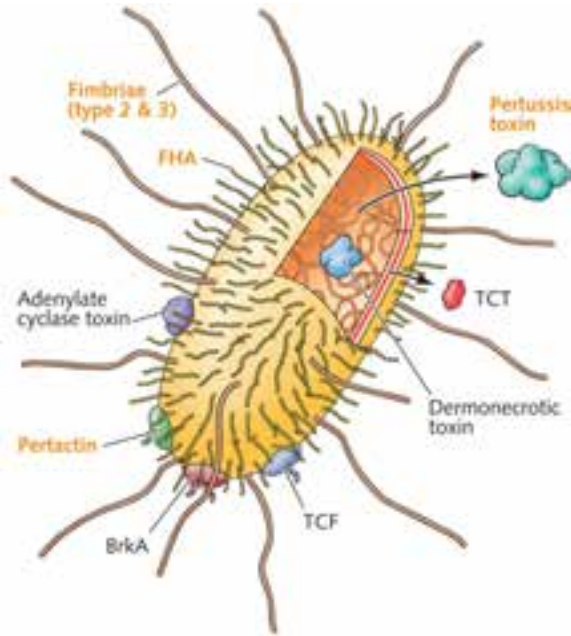
Dépistage familial systématique dans la coqueluche du nourrisson  
 Systematic family screening in case of infant pertussis

E. Boshuie<sup>1,2</sup>, J. Raymond<sup>3</sup>, C. Cosnes-Lambre<sup>4</sup>, B. Rheinard<sup>5</sup>, M.-J. El Hajje<sup>6</sup>,  
 J.-B. Armeigaud<sup>7</sup>, F. Moulin<sup>8</sup>, M. Chahouane<sup>9</sup>, H. Regnier-Poquet<sup>10</sup>, C. Poyart<sup>11</sup>, D. Gendrel<sup>12</sup>

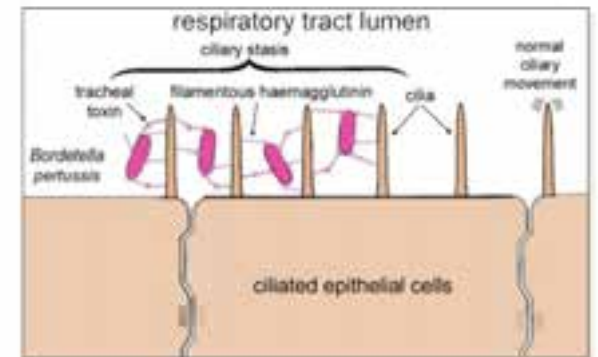


**17/35 des contacts  
 avec PCR +  
 ne toussent pas**

# *B. pertussis*



## *B. pertussis*: interactions with pneumocyte



## Adhésines

- Pertactine
- Hémagglutinine filamenteuse
- Pili
- Toxine

## Toxines

- Toxine pertussis (déregulation adénylcyclase, inhibe la phagocytose)
- Adenyl cyclase toxine (idem)
- Toxine dermonécrotique
- Cytotoxine trachéale (tue les c ciliées et stimule IL-1 (fièvre))
- LPS: active le C' et stimule les cytokines

# Evolution des souches de *B. pertussis*

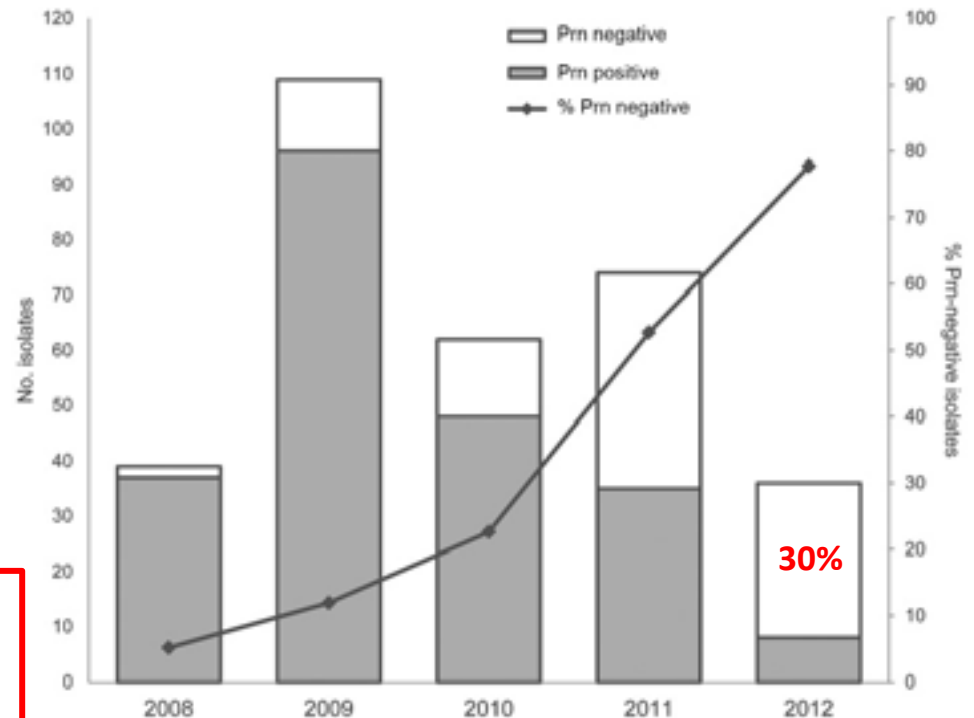
## Composition du vaccin acellulaire (1 à 5 composants)

- Anatoxine pertussique
- H. filamenteuse
- **Pertactine**
- Fimbriae serotype 2
- Fimbriae serotype 3

Pas de différence dans les symptômes cliniques entre souches pertactine neg et pos\*

Etude française. N. Guiso

En Australie, augmentation des souches déficientes en pertactine en réponse à la pression vaccinale\*\*  
Augmentation des cas depuis 2008

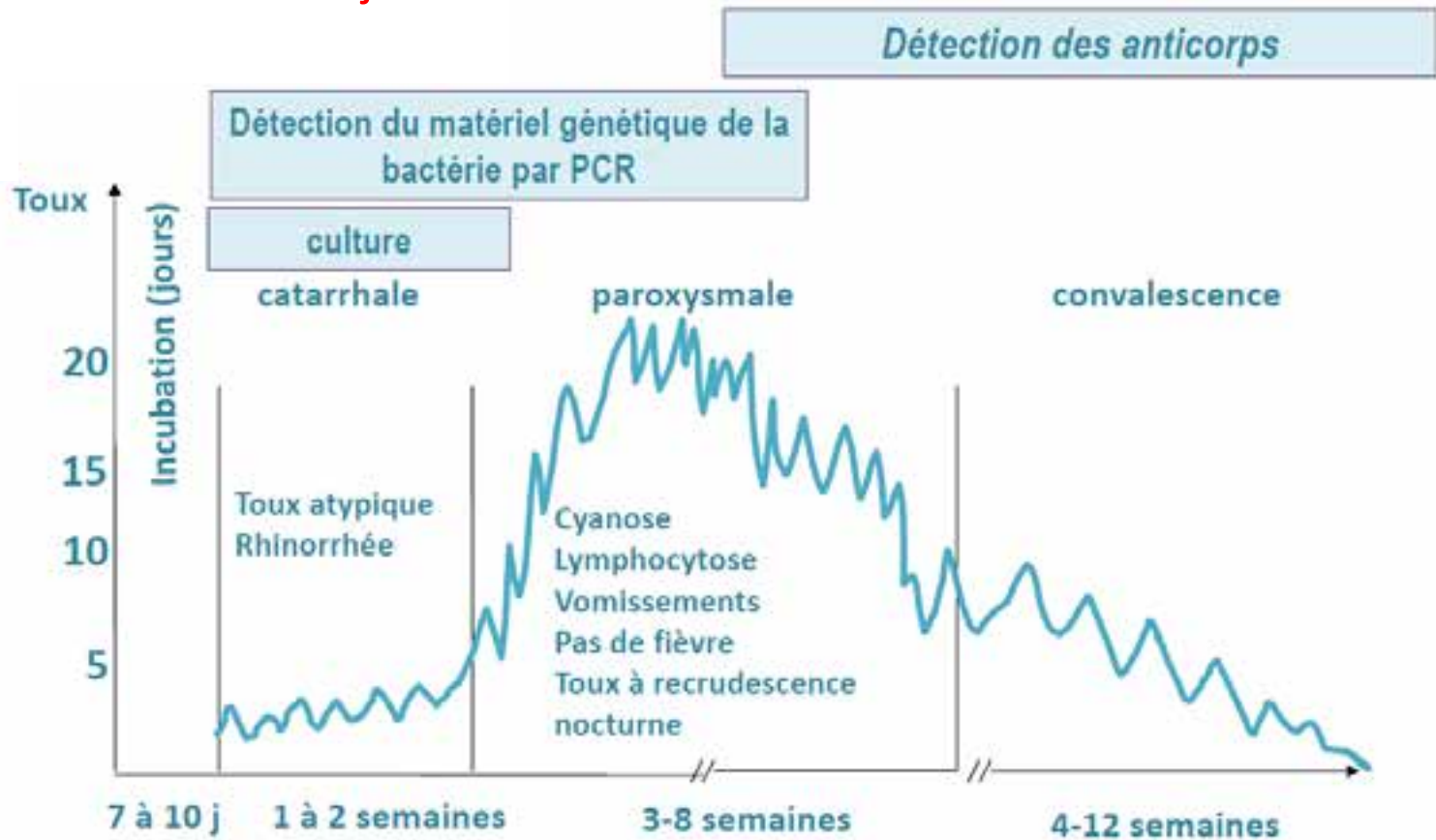




# Diagnostic biologique de la coqueluche

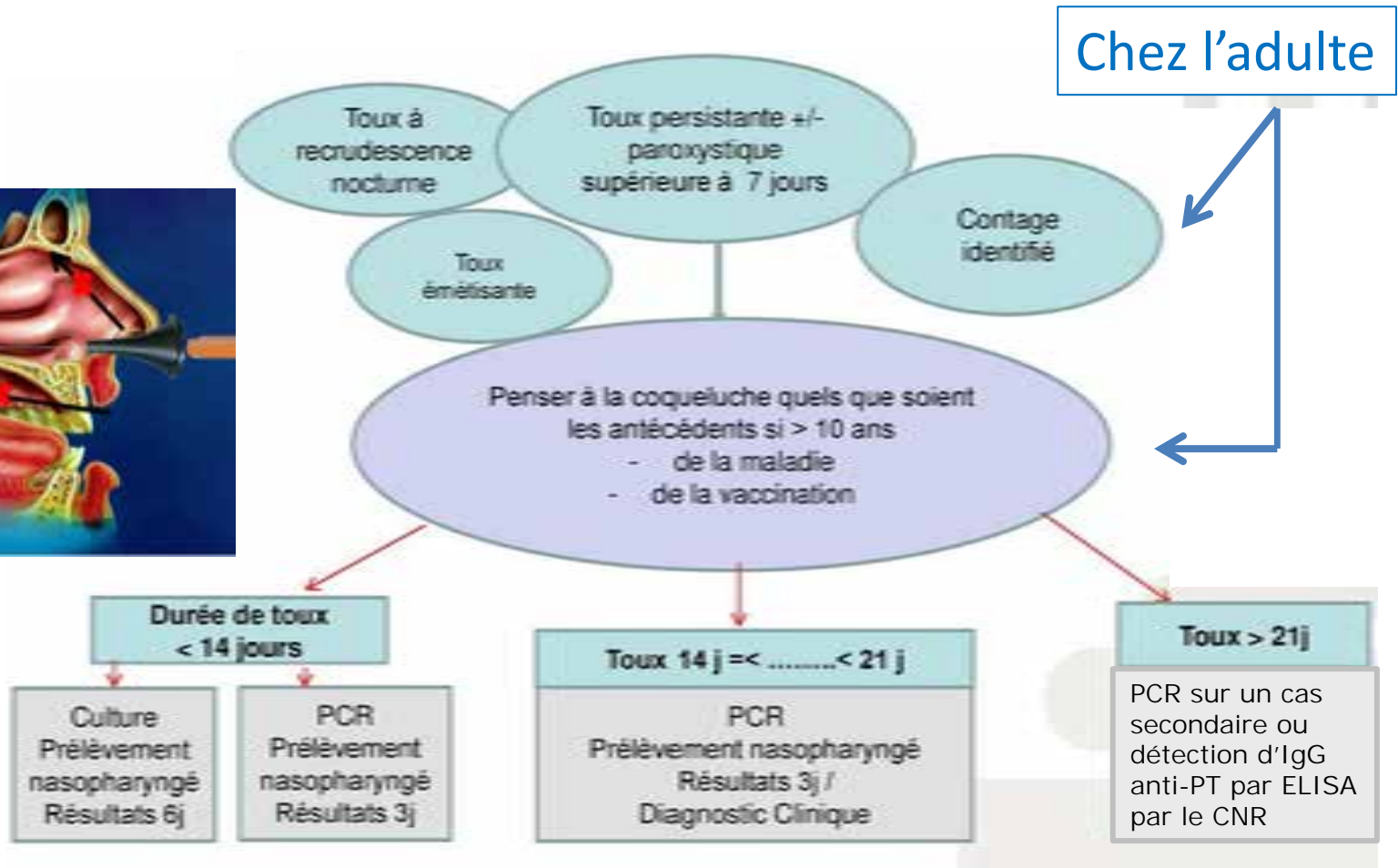
## importance de délai lors du prélèvement

Incubation: 7 à 21j



# Diagnostic biologique de la coqueluche

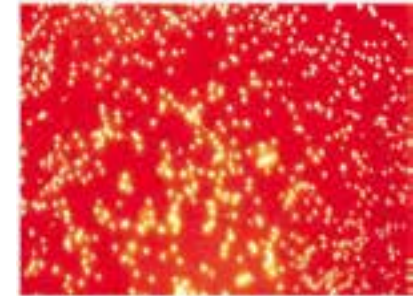
## Méthodes



# Diagnostic biologique de la coqueluche

## Performances des méthodes

- Culture: difficile et longue, sang frais (30%)
  - Spécificité: 100%
  - Sensibilité: 50%



- PCR en temps réel (très sensible IS en multiples copies)  
Permet le diagnostic du genre *Bordetella* mais pas de l'espèce *B. pertussis*
  - *IS 481*: *B. pertussis* (250 copies) et *B. holmesii* (70 copies) et qq *B. bronchiseptica* (1 bactérie)
  - *IS 1001*: *B. parapertussis* (20 copies) et qq *B. bronchiseptica* (1 bactérie)
  - Contaminations ++

➡ Alors que la détection du promoteur du gène de la toxine *ptxP* ne détecte qu'à partir de 30 bactéries mais est spécifique de *B. pertussis*

# PCR multiplex

- **Seegene**: Détecte le gène BP485 spécifique de *B. pertussis*
- **FilmArray**: Détecte *ptxP* spécifique de *B. pertussis*

| Viruses                | Bacteria                         |
|------------------------|----------------------------------|
| Adenovirus             | <i>Bordetella pertussis</i>      |
| Coronavirus 229E       | <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> |
| Coronavirus HKU1       | <i>Mycoplasma pneumoniae</i>     |
| Coronavirus OC43       |                                  |
| Coronavirus NL63       |                                  |
| Human Metapneumovirus  |                                  |
| Human                  |                                  |
| Rhinovirus/Enterovirus |                                  |
| Influenza A            |                                  |
|                        | Influenza A/H1                   |
|                        | Influenza A/H1-2009              |
|                        | Influenza A/H3                   |
|                        | Influenza B                      |
|                        | Parainfluenza 1                  |
|                        | Parainfluenza 2                  |
|                        | Parainfluenza 3                  |
|                        | Parainfluenza 4                  |
|                        | RSV                              |



# NOURRISSONS NON VACCINES : formes atypiques fréquentes

La recherche de *Bordetella pertussis* par PCR chez les parents permet de diagnostiquer la coqueluche atypique chez les jeunes nourrissons non vaccinés



2008; 37: 1371–1376

Cécile Cosnes-Lambe<sup>1</sup>, Josette Raymond<sup>2</sup>, Christelle Vallet<sup>1</sup>, Jean-Baptiste Armengaud<sup>1</sup>,  
Emmanuelle Bosdure<sup>1</sup>, Charlotte Catalano-Pons<sup>1</sup>, Martin Chalumeau<sup>1</sup>,  
Marie-Joelle El Hajje<sup>1</sup>, Florence Moulin<sup>1</sup>, Nathalie de Suremain<sup>1</sup>,  
Hélène Reglier-Poupet<sup>2</sup>, Claire Poyart<sup>2</sup>, Dominique Gendrel<sup>1</sup>

- En cas de suspicion clinique de coqueluche atypique chez le nourrisson (apnée isolée), la PCR positive chez les parents permet de faire le diagnostic, même si elle reste négative dans le cas index.
- En cas de positivité de la PCR dans la famille, l'évolution de la coqueluche chez le cas index est typique mais bénigne et retardée : des quintes peu graves apparaissent progressivement malgré le traitement par les macrolides.
- La plupart des parents ou des grands-parents avec une coqueluche biologique (PCR positive) ne toussent pas ou très peu.

# Conclusion

- En routine, le diagnostic de la RT-PCR est *Bordetella* et non *B. pertussis*
- Si il y a un doute sur le diagnostic, le CNR peut déterminer l'espèce bactérienne dont il s'agit
- La sérologie n'est pas utile pour les nourrissons et les enfants et elle est souvent rétrospective car elle ne peut se pratiquer qu'après trois semaines de toux et à un an d'une vaccination
- Il faut continuer à cultiver la bactérie dans certains centres afin de surveiller son évolution (pertactine)
- Suspicion de coqueluche atypique



PCR dans l'entourage

# Affirmer la coqueluche pour décider d'une conduite à tenir envers l'entourage

- **Selon les recommandations locales :**  
(macrolides aux proches et rappels vaccinaux si besoin)
- Si le cas index a des quintes typiques, le diagnostic est porté cliniquement et l'entourage traité
- La sérologie n'est pas utile pour un diagnostic immédiat
- Suspicion de coqueluche atypique

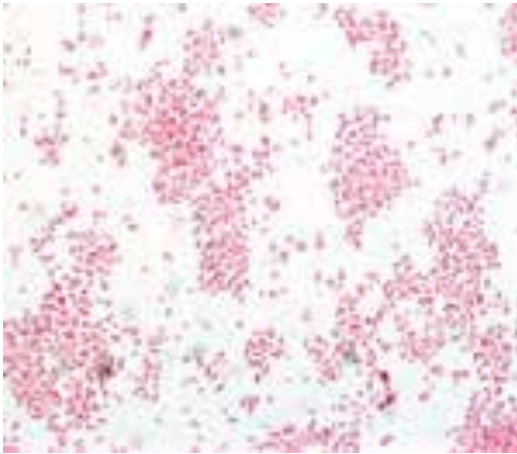


PCR pour le cas-index et dans l'entourage

- Il faut continuer à cultiver la bactérie dans certains centres afin de surveiller son évolution (pertactine)

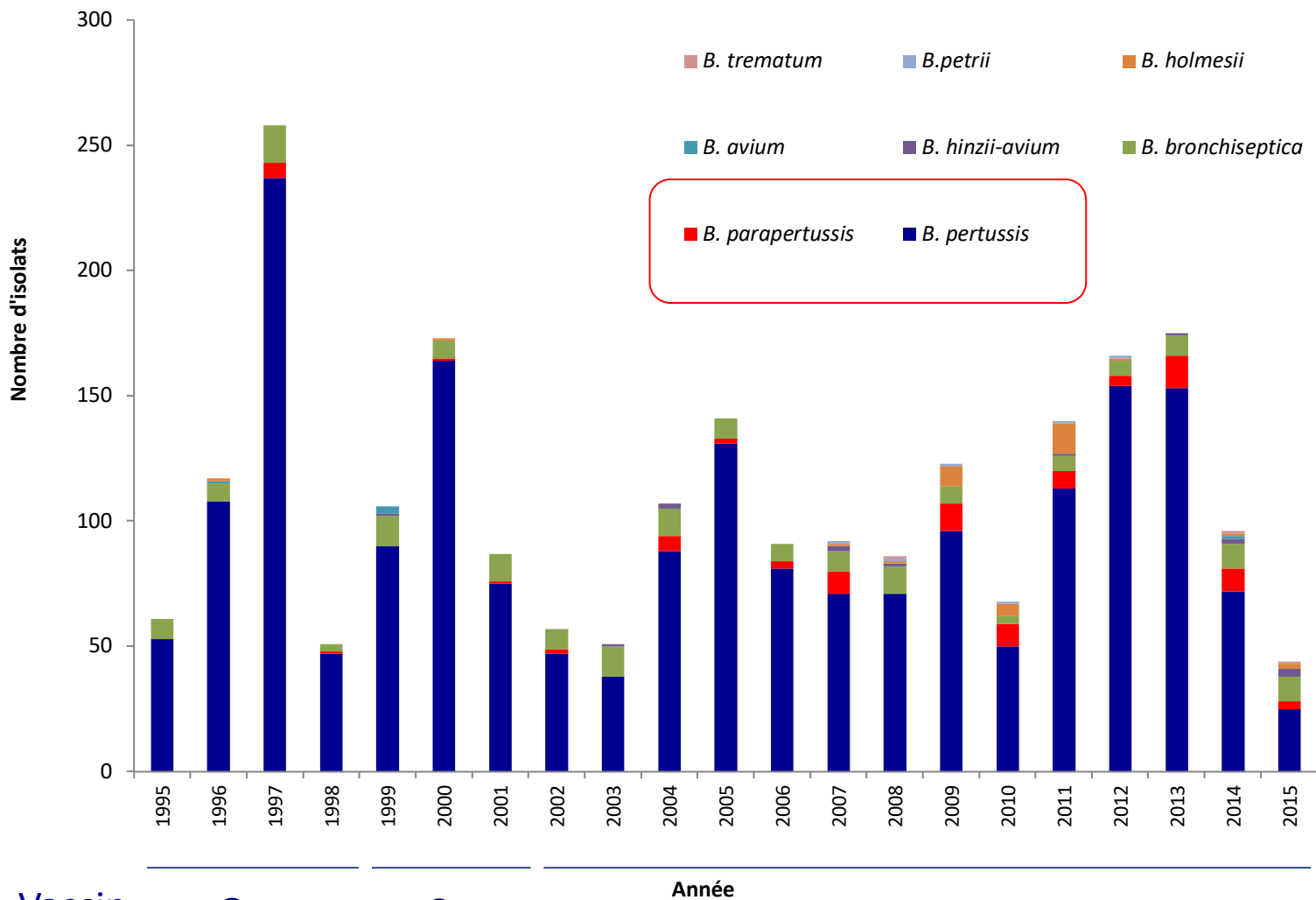


# Merci pour votre attention





# Surveillance CNR : données microbiologiques 1996-2015



Vaccin

Ce

Ce  
Ca

Ca